

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平5-331066

(43)公開日 平成 5 年(1993)12月14日

(51)Int.Cl. ⁵	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 31/585	A D A	9360-4C		
7/00	G	9165-4C		
	Y	9165-4C		
9/06	G	7329-4C		
9/08	M	7329-4C		

審査請求 未請求 請求項の数 6 (全 8 頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願平4-132275

(22)出願日 平成 4 年(1992) 5 月25日

(71)出願人 390002705

東興薬品工業株式会社

大阪府大阪市北区浪花町14番25号

(72)発明者 上下 卓三

大阪府高槻市富田町 6 丁目12-27

(72)発明者 宮▲崎▼ 隆

富山県中新川郡上市町上正41

(72)発明者 森下 千恵子

富山県中新川郡上市町横法音寺 1 - 2 - 2
-50

(74)代理人 弁理士 青山 葆 (外 1 名)

(54)【発明の名称】 尋常性ざ瘡治療用組成物

(57)【要約】

【目的】 スピロノラクトンを有効成分とする尋常性ざ瘡治療用組成物を提供する。

【構成】 外用基剤にスピロノラクトンを有効成分として含有させた組成物に、スピロノラクトン溶解剤としてクロタミトンおよび／またはモノサリチル酸グリコールエステルを配合したことを特徴とする尋常性ざ瘡治療用組成物。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 スピロノラク톤を有効成分とし、スピロノラク톤の溶解剤としてクロタミトン、および／またはモノサリチル酸グリコールエステルを配合することを特徴とする尋常性ざ瘡治療用組成物。

【請求項2】 クロタミトンを、スピロノラク톤の1重量部に対し、0.1～10重量部含有する請求項1に記載の組成物。

【請求項3】 モノサリチル酸グリコールエステルを、スピロノラク톤の1重量部に対し、0.1～10重量部含有する請求項1に記載の組成物。

【請求項4】 スピロノラク톤を組成物全重量当り0.1～10重量部含有する請求項1～3のいずれかに記載の組成物。

【請求項5】 スピロノラク톤の含有量が3～8重量部である請求項4に記載の組成物。

【請求項6】 軟膏剤、クリーム剤、ゲル剤、ゲルクリーム剤、ローション剤または溶液剤のいずれかの剤形である請求項1～4のいずれかに記載の組成物。

【発明の詳細な説明】**【0001】**

【産業上の利用分野】本発明は、スピロノラク톤を有効成分とする尋常性ざ瘡治療用組成物に関する。さらに詳しくは、経口剤として利尿効果により高血圧症の治療薬として用いられているスピロノラク톤を経皮投与による尋常性ざ瘡に用いることを目的とした尋常性ざ瘡治療用組成物に関する。

【0002】

【従来の技術および発明が解決しようとする課題】尋常性ざ瘡は皮膚科において頻度の高い疾患であり、その発生機構も大別すると、性ホルモンあるいは遺伝的背景に関連した脂腺機能亢進による皮脂分泌過剰および毛口における角質増殖のために生じる毛口狭窄という二つの基盤の上に発症すると考えられ、これはさらに皮膚常在菌(アクネ桿菌)のリパーゼにより皮脂中のトリグリセリドが分解され、産出される遊離脂肪酸の刺激により炎症性の変化をきたし、丘疹、膿疱、硬結、膿瘍等になるとされている。従来、このような尋常性ざ瘡の治療には、症状により異なるが、ビタミンA、B₂等のビタミン剤やホルモン剤の内服投与が、また毛口が狭窄し面皰が形成されている場合は角質融解作用のある硫黄剤の経皮投与が、更に紅色の丘疹がみられる場合にはテトラサイクリン系の抗生物質の内服等が行われているが、症状によってはステロイド剤が用いられてもいる。

【0003】スピロノラク톤は、利尿作用により降圧作用を示し、高血圧治療剤として経口投与により用いられているが、経皮投与した場合脂腺分泌を抑制することが知られており、皮膚外用剤としての製剤化が試みられている。例えば、メッシナ(Messina)は、スピロノラク톤0.1～10重量%、高級飽和脂肪酸のポリエチレ

ングリコールおよびポリオキシエチレングリコール混合エステル10～25重量%、飽和ポリオキシエチレングリコールグリセリド2～10重量%、および水60～75重量%からなるざ瘡治療用組成物を提案している(米国特許第4,543,351号)。

【0004】このスピロノラク톤含有組成物を皮膚に適用してスピロノラク톤の効果を発揮させるには、十分な経皮吸収を達成する必要があるが、本発明者らの検討によれば、その目的にはスピロノラク톤を基剤中に可能な限り溶解された状態で配合する必要があることを知った。しかしながら、スピロノラク톤は、皮膚外用剤の成分として通常使用される水、ワセリン、高級アルコール、植物油、多価アルコール、脂肪酸エステルなどのいずれにも難溶性であり、その可溶化は困難であり、エタノール、イソプロパノール等の低級アルコールを多量に併用すれば基剤中での溶解性を上げることができるが、かかる多量の低級アルコールの配合は皮膚刺激性等から好ましくない。

【0005】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、組成物中のスピロノラク톤の溶解性を高める目的で各種溶解剤、溶解補助剤について検討を重ねた結果、スピロノラク톤がに意外にもクロタミトン、モノサリチル酸グリコールエステルに容易に溶解し得ること、かつその溶液を用いて皮膚外用剤を調製すると所望の効果がより確実に得られ、尋常性ざ瘡の治療剤として極めて優れたものが得られることを見出し、本発明を完成するに至った。

【0006】本発明は、スピロノラク톤を有効成分とし、スピロノラク톤の溶解剤としてクロタミトンおよび／またはモノサリチル酸グリコールエステルを含有することを特徴とする尋常性ざ瘡治療用組成物に関するものである。本発明の尋常性ざ瘡治療用組成物は、有効成分としてのスピロノラク톤を組成物全重量当り0.1～10重量部含有し、これに溶解剤としてのクロタミトンおよび／またはモノサリチル酸グリコールエステル、および所望の剤形に応じて通常の皮膚外用基剤を含む。

【0007】本発明の尋常性ざ瘡治療用組成物中に配合されるスピロノラク톤の溶解剤であるクロタミトンおよび／またはモノサリチル酸グリコールエステルの量は、スピロノラク톤を溶解するのに足る量で充分であり、一般にスピロノラク톤1重量部に対し、クロタミトンおよび／またはモノサリチル酸グリコールエステルは0.1～10重量部である。さらに、スピロノラク톤をこれら溶解剤に溶解させるときに、1種の溶解剤だけを用いると多量に用いる必要がある場合、または1種の溶解剤では、溶解が不充分である場合は、両方の溶解剤を用いて溶解させることができる。

【0008】本発明の尋常性ざ瘡治療用組成物は、皮膚外用剤に用いられる通常の剤形、すなわち、軟膏剤、クリーム剤、ゲル剤、ゲルクリーム剤、ローション剤、溶

液剤などのいずれの剤形をも用いることができる。これらの剤形に成形するには、有効成分としてのスピロラクトン、溶解剤としてのクロタミトン及びモノサリチル酸グリコールエステルに加えて各種外用基剤を用い、常法により成形することができる。

【0009】たとえば、軟膏剤として成形する場合には、ワセリン、高級アルコール、ミツロウ、植物油、ポリエチレングリコールなどを加えることができる。クリーム剤として成形する場合には、油脂、ロウ、高級脂肪酸、高級アルコール、脂肪酸エステル、精製水、乳化剤などを加えることができる。

【0010】ゲル剤として成形する場合には、カルボキシビニルポリマー、水溶性塩基物質(たとえば水酸化アルカリ、アルカノールアミン類)、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシメチルプロピルセルロースなどを加えることができる。ゲルクリーム剤として成形する場合には、上記のゲル基剤にさらに乳化剤(非イオン性界面活性剤が好ましい)、油状成分(たとえば流動パラフィン)などを加えることができる。またゲル、ゲルクリーム剤の基剤としては、本発明者が出願した特願昭62-007044号に記載した、アラニン、バリン、イソロイシン、セリン、システイン、オルニチン、リジン、アルギニン、ヒスチジン、アロリン、スレオニンおよびメチオニンから選ばれる1種またはそれ以上のアミノ酸で増粘させたカルボキシビニルポリマー水溶液などを加えることもできる。

【0011】ローション剤として成形する場合には、エタノール、イソプロパノールなどの低級アルコール類、プロピレングリコール、1,3-ブチレングリコールな

どの多価アルコールを加えることができる。溶剤剤として成形する場合には、エタノール、イソプロパノールなどの低級アルコール類、精製水、上記の多価アルコールなどを加えることができる。また上記に示した成分に加えて、必要に応じパラフィン、スクワラン、ラノリン、コレステロールエステル、高級脂肪酸エステルなどを使用することもできる。さらに酸化防止剤としてBHA、BHT、没食子酸プロピル、ピロガロール、トコフェロール類を使用することもできる。

【0012】以上の例示のほかに、当該技術分野で公知の皮膚外用剤やその他の添加剤などを適宜選択使用してもよく、各種皮膚外用剤の調製条件も適宜選択使用してよい。なお、スピロラクトンはpH3以下およびpH7以上で分解する恐れがあり、そのため、必要によりpH調整剤(酢酸、クエン酸などの有機酸または水酸化ナトリウム、トリエタノールアミンなどのアルカリ)を配合して組成物のpHを4~6の範囲に調整することが好ましい。

【0013】

【実施例】つぎに、実験例および実施例を挙げて本発明の組成物をさらに具体的に説明する。

【0014】実験例1

各種の溶剤についてスピロラクトンの溶解性を実験した。その結果を表1に示す。表1に示す結果からも明らかなように、種々の溶剤のうち、クロタミンおよびモノサリチル酸グリコールエステルが特異的に高いスピロラクトンの溶解性を示す。

【0015】

【表1】

表1

溶 剤	スピロラクトン1gを完全に溶解 する溶剤の量(g)
クロタミトン	5
モノサリチル酸グリコールエステル	6
ハッカ油	12
サリチル酸メチル	15
油脂類;ゴマ油	>1000
ロウ類;ミツロウ	>1000
炭化水素:	
流動パラフィン	>5000
スクワラン	>150
ワセリン	>1000
低級アルコール類:	
エタノール	36
イソプロパノール	150
メタノール	145
高級アルコール類:	
2-オクチルドデカノール	200
多価アルコール類:	
1,3-ブチレングリコール	70
ポリエチレングリコール400	40
エステル類:	
ミリスチン酸イソプロピル	150
アジピン酸ジイソプロピル	20
ミリスチン酸オクタドデシル	>300
パルミチン酸イソプロピル	200
ステアリン酸ブチル	250
セバシン酸ジエチル	20
トリカプリン酸グリセル	80
ジデカン酸プロピレングリコール	70
精製水	>4000

【0016】実験例2

ゲル製剤におけるクロタミトンおよびモノサリチル酸グリコールエステルの添加効果を調べるために、表2に示す組成からなるゲル製剤を調製し、スピロラクトンの溶解性を調べた。その結果、表2に示すとおり、クロタミトンまたはモノサリチル酸グリコールエステルを配合したゲル製剤(No. 7~11)では5℃の苛酷条件下で保存した場合は1週間~1カ月でスピロラクトンの結

晶が析出したものもあるが、室温では3ヶ月保存後でも結晶の析出は認められなかった。それに対し、これら溶解剤を添加しない製剤(No. 1~6)では、調製不能か、室温で1週間以内に結晶が析出し、製剤として不適当であった。

【0017】

【表2】

表2

成分名	No.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
スピロラクトン		5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
エタノール		75	25			20	20	10	10	30	10	40
イソプロパノール			50		50	50	50	50	40	20	40	10
1,3-ブチレンジグリコール				45								
ポリエチレンジグリコール400				40	25							
ミリスチン酸イソアロビル						5						
アジピン酸ジイソアロビル							5		5	5	5	5
カルボキシニルポリマー		1.3	1.3	1.3	1.3	1.3	1.3	1.3	1.3	1.3	1.3	1.3
ヒドロキシプロピルメチルセルロース		1.0	1.0		1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
トリエタノールアミン			0.05	0.05				0.05	0.05	0.05	0.05	0.05
ジイソプロパノールアミン		0.05	0.05		0.05	0.05	0.05					
クロタミトン								5	5	5		
モノサリチル酸グリコールエステル											5	5
精製水		17.65	17.65	8.65	17.65	17.65	17.65	27.65	32.65	32.65	32.65	32.65
検討結果		A	A	B	C	C	D	E	E	F	G	G

A:スピロラクトンが溶解しないため調製不可能; B:調製直後に結晶析出; C:室温で1日後結晶析出; D:5℃で1日後結晶析出(室温で1週間後結晶析出); E:5℃で1週間後結晶析出(室温で3ヵ月後も変化なし); F:5℃で1ヵ月後結晶析出(室温で3ヵ月後も変化なし); G:5℃で1ヵ月保存変化なし(室温で3ヵ月後も変化なし)。

【0018】実験例3

ゲルクリーム製剤におけるクロタミトンおよびモノサリチル酸グリコールエステルの添加効果を調べるために、表3に示す組成からなるゲルクリーム製剤を調製した。その結果、クロタミトンまたはモノサリチル酸グリコールエステルを配合した製剤(No. 16および17)では、スピロラクトンを完全に溶解することができ、溶解型の均一なゲルクリームを調製することができたが、

これらの溶解剤を添加しない製剤(No. 12～15)では、スピロラクトンが油相に溶解せず、界面活性剤成分[モノステアリン酸グリセリン、モノステアリン酸ポリエチレンジグリコール(45E, O.)]の添加にもかかわらず溶解性は改良されず、結局溶解型のゲルクリームを調製することはできなかった。

【0019】

【表3】

表3

成分名	No.	12	13	14	15	16	17
スピロラクトン		5	5	5	5	5	5
ミリスチン酸イソプロピル		30					
アジピン酸ジイソプロピル			30		30	10	10
2-オクチルドデカノール				30			
1,3-ブチレンジグリコール		5	5	5	5	5	5
ポリエチレンジグリコール400					5		
カルボキシビニルポリマー		1	1	1	1	1	1
L-アルギニン		0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
クロタミトン						5	
モノサリチル酸グリコールエステル							5
モノステアリン酸グリセリン		1	1	1	1	1	1
モノステアリン酸ポリエチレンジグリコール							
(45E. 0.)		1	1	1	1	1	1
精製水		56.5	56.5	56.5	51.5	51.5	51.5

【0020】実施例1 (軟膏剤)

下記組成からなる軟膏剤を調製する。

(成分)	(配合量)
スピロラクトン	1.0
クロタミトン	5.0
白色ワセリン	94.0
全量100.0g	

白色ワセリンを水浴上で加温して溶かし、これにスピロラクトンをクロタミトンに約70～80℃に加温して溶解した液を加え、充分に攪拌した後、固まるまでかきまぜる。

【0021】実施例2 (軟膏剤)

下記組成からなる軟膏剤を調製する。

(成分)	(配合量)
スピロラクトン	3.0
モノサリチル酸グリコールエステル	10.0
アジピン酸ジイソプロピル	5.0
モノステアリン酸グリセリン	2.0
白色ワセリン	80.0
全量100.0g	

白色ワセリンを水浴上で加温して溶かし、これにスピロラクトンをモノサリチル酸グリコールエステル、アジ

(成分)	(配合量)
スピロラクトン	7.0
クロタミトン	5.0
モノサリチル酸グリコールエステル	10.0

ピン酸ジイソプロピルおよびモノステアリン酸グリセリンに約70～80℃に加温して溶解した液を加え充分に攪拌した後、固まるまでかきまぜる。

【0022】実施例3 (軟膏剤)

下記組成からなる軟膏剤を調製する。

ポリエチレングリコール400
 ポリエチレングリコール4000

40.0
 38.0

全量100.0g

ポリエチレングリコール4000を水浴上で加温して溶かし、これにスピロノラクトンをクロタミトン、モノサリチル酸グリコールエステルおよびポリエチレングリコール400に約70〜80℃に加温して溶解した液を加え、充分に攪拌して均一にする。

実施例4 (ゲル剤)

下記組成からなるゲル剤を調製する。

(成分)	(配合量)
スピロノラクトン	1.0
クロタミトン	10.0
エタノール	20.0
イソプロパノール	30.0
1,3-ブチレングリコール	5.0
4%カルボキシビニルポリマー液	33.4
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	0.5
トリエタノールアミン	0.1

全量100.0g

4%カルボキシビニルポリマー水溶液にトリエタノールアミンを加えてかき混ぜ均一にした後、エタノールの一部およびイソプロパノールの一部さらに1,3-ブチレングリコールを加えかき混ぜ均一なゲルとする。これにエタノールの一部およびイソプロパノールの一部にヒドロキシプロピルメチルセルロースを加えてかき混ぜ均一にしたものを加える。そしてあらかじめスピロノラクトンをクロタミトンに溶解した液を加えて均一に攪拌してゲル製剤(pH5.3、粘度(C形)50,000cp)を得る。

実施例5 (ゲル剤)

下記組成からなるゲル剤を調製する。

(成分)	(配合量)
スピロノラクトン	5.0
モノサリチル酸グリコールエステル	5.0
アジピン酸ジイソプロピル	5.0
エタノール	40.0
イソプロパノール	10.0
4%カルボキシビニルポリマー液	32.5
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	1.0
トリエタノールアミン	0.05
精製水	1.45

全量100.0g

4%カルボキシビニルポリマー水溶液および精製水に、トリエタノールアミンを加えてかき混ぜ均一にした後、

(成分)	(配合量)
スピロノラクトン	1.0
モノサリチル酸グリコールエステル	3.0
トリ(カプリル・カプリン酸)グリセリル	10.0
アジピン酸ジイソプロピル	3.0

エタノールの一部およびイソプロパノールの一部を加え、かき混ぜて均一なゲルとする。これにエタノールの一部およびイソプロパノールの一部にヒドロキシプロピルメチルセルロースを加えてかき混ぜ均一にしたものを加える。そしてあらかじめスピロノラクトンをモノサリチル酸グリコールエステル、アジピン酸ジイソプロピルに溶解した液を加えて均一に攪拌してゲル製剤(pH4.8、粘度(C形)33,000cp)を得る。

実施例6 (ゲル剤)

下記組成からなるゲル剤を調製する。

(成分)	(配合量)
スピロノラクトン	7.0
クロタミトン	5.0
モノサリチル酸グリコールエステル	5.0
エタノール	30.0
イソプロパノール	30.0
4%カルボキシビニルポリマー液	21.8
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	1.0
ジイソプロパノールアミン	0.2

全量100.0g

4%カルボキシビニルポリマー水溶液にジイソプロパノールアミンを加えてかき混ぜ均一にした後、エタノールの一部およびイソプロパノールの一部を加えかき混ぜ均一なゲルとする。これにエタノールの一部およびイソプロパノールの一部にヒドロキシプロピルメチルセルロースを加えてかき混ぜ均一にしたものを加える。そしてあらかじめスピロノラクトンをクロタミトン、モノサリチル酸グリコールエステル、エタノールの一部およびイソプロパノールの一部に溶解した液も加えて均一に攪拌してゲル製剤(pH5.5、粘度(C形)28,000cp)を得る。

実施例7 (ゲルクリーム剤)

下記組成からなるゲルクリーム剤を調製する。

ステアリルアルコール	2.0
モノステアリン酸グリセリン	1.0
モノステアリン酸ポリオキシシル40	1.0
4%カルボキシビニルポリマー液	25.0
4%L-アルギニン液	12.5
1%エドト酸二ナトリウム液	10.0
精製水	31.5

全量100.0g

スピロノラクトンをモノサリチル酸グリコールエステル、トリ(カプリル・カプリン酸)グリセリン、およびアジピン酸ジイソプロピルを約70～80℃に加熱して溶解した。これにステアリルアルコール、モノステアリン酸グリセリンおよびモノステアリン酸ポリオキシシル40を加え、水浴上で約70～80℃に加熱し均一とする。一方、4%カルボキシビニルポリマー水溶液に4%L-

アルギニン水溶液、1%エドト酸二ナトリウム水溶液および精製水を加えてかき混ぜ均一ゲルとした後、約70～80℃に加熱する。これに上記の加熱した主薬溶液を加えて乳化し均一に混合してゲルクリーム製剤(pH4.5, 粘度(C形)80,000cp)を得る。

実施例8 (ゲルクリーム剤)

下記組成からなるゲルクリーム剤を調製する。

(成分)	(配合量)
スピロノラクトン	3.0
クロタミトン	3.0
アジピン酸ジイソプロピル	10.0
セタノール	2.0
モノステアリン酸グリセリン	1.0
モノステアリン酸ポリエチレングリコール(45E.O.)	1.0
4%カルボキシビニルポリマー液	25.0
4%L-アルギニン液	15.0
精製水	40.0

全量100.0g

スピロノラクトンをクロタミトンおよびアジピン酸ジイソプロピルに加え、約70～80℃に加熱して溶解した。これにセタノール、モノステアリン酸グリセリンおよびモノステアリン酸ポリエチレングリコール(45E.O.)を加え、水浴上で約70～80℃に加熱し均一とする。一方、4%カルボキシビニルポリマー水溶液に4%

L-アルギニン水溶液および精製水を加えてかき混ぜ均一なゲルとした後、約70～80℃に加熱する。これに上記の加熱した主薬溶液を加え乳化し、均一に混合してゲルクリーム製剤(pH5.0、粘度(C形)60,000cp)を得る。

フロントページの続き

(51)Int.Cl. ⁵	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A61K	9/08	W 7329-4C		
	9/107	E 7329-4C		
		R 7329-4C		
	47/14	G 7433-4C		
		E 7433-4C		
	47/16	G 7433-4C		
		E 7433-4C		